



⑪ Publication number : **0 345 787 B1**

⑫

## EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

④⑤ Date of publication of patent specification :  
11.11.92 Bulletin 92/46

⑤① Int. Cl.<sup>5</sup> : **A61K 9/18, A61K 9/50**

②① Application number : **89110402.8**

②② Date of filing : **08.06.89**

⑤④ Drug in combination with flavor masking agent and method for making same.

③① Priority : **09.06.88 US 204437**

④③ Date of publication of application :  
13.12.89 Bulletin 89/50

④⑤ Publication of the grant of the patent :  
11.11.92 Bulletin 92/46

⑧④ Designated Contracting States :  
**AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

⑤⑥ References cited :  
EP-A- 0 219 458  
US-A- 3 592 921  
US-A- 4 338 311  
US-A- 4 486 435

⑦③ Proprietor : **WARNER-LAMBERT COMPANY**  
201 Tabor Road  
Morris Plains New Jersey 07950 (US)

⑦② Inventor : **Botzolakis, John E.**  
44 Center Grove Road, G-3  
Randolph New Jersey 07869 (US)  
Inventor : **Harris, Michael R.**  
178 College View Drive  
Hackettsown New Jersey 07840 (US)  
Inventor : **Nesbitt, Russell U.**  
292 Miller Avenue  
Somerville New Jersey 08876 (US)

⑦④ Representative : **Mansmann, Ivo**  
c/o Gödecke AG - Patentabteilung Postfach  
569 Mooswaldallee 1-9  
W-7800 Freiburg (DE)

**EP 0 345 787 B1**

Note : Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid (Art. 99(1) European patent convention).

## Description

Drugs are most commonly administered orally and as such must be placed in a suitable form for oral ingestion. Not only must the drug be adapted to be delivered at desirable dosage levels but, at times, depending upon the nature of the drug, must be protected from rapid moisture absorption.

Certain hygroscopic drugs have distinctly unpleasant tastes and odors. In addition hygroscopic and waxy drugs present processing problems during tableting and encapsulation. Examples of drugs which possess one or more of these properties are oxtriphylline, procainamide HCl, gemfibrozil, disopyramide phosphate, fenoprofen calcium, atenolol, piracetam, carbamazepine, tetracycline HCl, oxytetracycline HCl, rifampin, lincomycin HCl, clindamycin HCl, cefaclor, cefadroxil, cephadrine, thiamine HCl, ascorbic acid, acetylsalicylic acid, methocarbamol, methyldopa, sulindac, desipramine HCl, ranitidine HCl, ethionamide, divalproex sodium, meprobamate, captopril, and aminophylline. These drugs as well as other hygroscopic unpleasant tasting drugs are known for purposes of this specification as malflavored drugs and, because of their off flavors and difficult handling, provide problems both for the drug manufacturer as well as in the area of patient compliance in taking proper amounts.

Silicon dioxide is an ingredient commonly used in the tablet art as an aid to tablet processing. Low levels of silicon dioxide usually below 2% are generally employed. European Patent Application 108,218 by James Michael Dunn et al describes the formation of constant release rate tablets of water soluble drugs employing from 0.5 to 3 rate percent of fumed silicon dioxide as a lubricant.

U.S. Patent 4,536,511 issued to Wolfgang Fisher et al, discloses a drug specific combination including levels of silica and cellulose below 1% evidently to aid binding and flow characteristics in a wet granulation system for the drug muzolimine.

U.S. Patent 4,526,777 issued to Cheryl D. Blume et al discloses the combination of two dry granulations including microcrystalline cellulose as a binding and disintegrant with syloid as a flow enhancer again in precedingly low levels.

Patents issued to James M. Dunn, namely U.S. 4,461,759; 4,522,804; 4,521,402; and 4,521,401 disclose 0.4 to 3.09 % silicon dioxide in combination with hydrogenated vegetable oil and an acrylic acid polymer.

U.S. Patent 4,609,675 issued to Robert M. Franz discloses using silicon dioxide at a 1% level for dry granulation of ibuprofen.

U. S. Patent 4, 478, 819 issued to Hercelin, teaches silicon dioxide used in forming extruded granules. U.S. Patent 4,442,086 issued to James M. Quinlan discloses the use of silica as a glidant at levels not greater than 0.05%.

U.S. Patent 4,415,547 teaches the use of silica dioxide as a dusting powder for pellets which are subsequently compressed into tablets.

U.S. Patent 3,592,927 issued to Maximilian Koffier discloses a calcium pantothenate composition which is produced in dry free flowing form by the inclusion of silicon dioxide during its manufacture at a level below 5%.

U.S. Patent 4 338 311 to Ralph A. Heasley discloses a stable solid formulation of choline salicylate and hydrophilic silicon dioxide in rather high amounts (more than 25% by weight), wherein the SiO<sub>2</sub> is used as a tableting aid.

In addition, European Patent Application 167,191 discloses the inclusion of silicon dioxide as an aid to direct compression of tablets. European Patent Application 136,100 discloses the combination of sucralose with microcrystalline cellulose and colloidal silicon dioxide as a suspending agent at extremely low levels.

## Summary of the Invention

According to this invention various unpleasant flavored drugs can be processed by a unique wet granulation process wherein a slurry of the drug in water is dried in combination with colloidal silicon dioxide and, in a particularly preferred embodiment microcrystalline cellulose is used with the colloidal silicon dioxide adsorbing onto the drug particles.

By unpleasant flavored drugs, for purposes of this invention, the term is defined as drugs which are unpleasant tasting and/or smelling and/or are hygroscopic and/or tacky.

The result is a protective coating of silicon dioxide which masks unpleasant taste and odor, decreases moisture absorption, and also reduces the adhesiveness of the granulation onto the punch faces used in the manufacture of the granules. By adsorbing silicon dioxide on the particulate surface of the malflavored hygroscopic drug, the drug becomes not only easier to handle but the unpleasant tastes and/or odors are masked making the final product more susceptible to proper patient compliance.

Detailed Description of the Invention

Levels of silicon dioxide generally from 5 % by weight and up to 20 % by weight of the combination of the drug and the other solid components are necessary to provide a noticeable masked effect.

The drug used in the combination is usually present at a level of 30 to 70% by weight with other commonly used granulating and tableting aids being added as necessary or desired as within the skill of the art to provide a total dry weight combination of 100%.

Particularly preferred is the addition of a drying adjunct with microcrystalline cellulose being especially preferred at levels up to about 45 % preferably 5 to 45 % by weight of the combination. Microcrystalline cellulose also serves as a filler/binder which helps form particularly suitable granules and aids in the compression of the granules during tableting.

As mentioned above, this invention involves a unique wet granulation process wherein colloidal silicon dioxide and preferably other excipients, especially microcrystalline cellulose are adsorbed onto particles of a particular hygroscopic malflavored drug. Once the granulation process is completed the mixture is dried in an oven, milled and tabletted to an appropriate sized tablet. Lubricants and disintegrants may be added to the formulation prior to tableting as well as suitable coloring agents as is well known in the art. Tablets with excellent compressibility and over 20 kg hardness may be achieved at relatively low tableting forces. The same process is useful for preparing granules to be placed in hard gelatin capsules.

In addition, film coating can be used to provide an additional moisture barrier.

Drugs which particularly benefit from the process of this invention are 3-phenoxypridine monosulfate pramiracetam, and gemfibrozil. When these drugs are used in combination with silicon dioxide the difficulties inherent in their manufacture are substantially diminished and the malflavor of these drugs is also minimized. (Pramiracetam is (N-[2-Bis(1-methylethyl)amino]ethyl]-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide, sulfate (1:1)).

Examples of the process of this invention follow with two specific drugs used. It is to be understood that the examples are merely illustrative of malflavor drugs. The ingredients used in the first example are set forth in the table below.

## EXAMPLE 1

TABLE I

<u>Ingredients</u>	<u>Per 1000</u>
<u>TABLET CORE</u>	
3 phenoxypridine monosulfate	786.450 g
Colloidal Silicon Dioxide NF	2.359 g
Water, Purified	120.000 ml
Sodium Lauryl Sulfate NF	2.280 g
Crospovidone NF	22.800 g
Colloidal Silicon Dioxide NF	177.911 g
Microcrystalline Cellulose NF Powder	91.200 g
Crospovidone NF	34.200 g
Calcium Stearate NF, Powder	11.400 g
Talc USP	11.400 g
Water, Purified	q.s.
	<u>1140.00 g</u>

A sample was prepared as indicated by first milling the drug with colloidal silicon dioxide through a 1B screen utilizing a hammer mill. Separately, sodium lauryl sulfate is added to water in a planetary mixer and then the aqueous mixture is mixed with the combination of silicon dioxide and 3 phenoxypridine monosulfate. Crospovidone is then added to aid in disintegration.

Colloidal silicon dioxide is then added and mixed for about 5 minutes followed by the addition of microcrystalline cellulose. The granulation is then dried in an oven at 50°C to a moisture content of less than 0.5% and further processed by milling through a 1B screen and then combined with calcium stearate, crospovidone and talc. Tablets are formed by compressing 1140 mg of the mixture to a hardness generally between 18 and 20 Kgm using an elliptical punch.

The tablet is then film coated with a mixture of about 4% coat containing hydroxypropylmethylcellulose.

# Claims

**Claims for the following Contracting States: AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NE, SE**

- 5 1. In combination, a particulate drug and colloidal SiO<sub>2</sub> adsorbed on said drug particles in an amount of 5 to 20 % by weight of the combination as a protective coating.
2. The combination of claim 1 wherein the drug is present at a level of 30 to 70 % by weight of the combination.
- 10 3. The combination of claims 1 to 2 wherein an adjunct is added to further dry the formulation.
4. The combination of claim 3 wherein the adjunct is microcrystalline cellulose.
- 15 5. A tablet formed from the combination of claim 1 to 4 comprising at least one member selected from the group consisting of excipients, disintegrants and glidants.
6. A process for the production of a solid drug dosage form according to claims 1 to 5 comprising:
  - a) forming a slurry of the drug in water
  - b) adsorbing the colloidal SiO<sub>2</sub> on the surface of the drug to form a protective coating; and
  - 20 c) drying the combination.
7. The process of claim 6 wherein microcrystalline cellulose is added with the SiO<sub>2</sub>.
8. The process of claim 6 wherein examples are milled and tableted.
- 25 9. 3-phenoxypropidine monosulfate in combination with SiO<sub>2</sub> according to claim 1 to 5.
10. Pramiracetam in combination with SiO<sub>2</sub> according to claims 1 to 5.
11. Gemfibrozil in combination with SiO<sub>2</sub> according to claims 1 to 5.
- 30 12. The combination of claim 9 to 11 wherein microcrystalline cellulose is present at a level of up to 45 % by weight of the combination.
13. Use of a combination according to claims 1 to 4 and 9 to 12 to minimize the unpleasant flavor effects of a drug.
- 35 14. Use of a combination according to claims 1 to 4 and 9 to 12 to minimize moisture absorption and adhesiveness of a drug.

**Claims for the following Contracting States: ES, GR**

1. A process for the production of a solid drug dosage form comprising:
  - a) forming a slurry of the drug in water
  - b) adsorbing 5 to 20 weight% of colloidal SiO<sub>2</sub> on the surface of the drug to form a protective coating;
  - 45 and
  - c) drying the combination.
2. A process according to claim 1 wherein the drug is present at a level of 30 to 70 % by weight of the combination.
- 50 3. A process of claims 1 to 2 wherein an adjunct is added to further dry the formulation.
4. A process of claim 3 wherein the adjunct is microcrystalline cellulose.
5. A process according to claims 1 to 4 wherein at least one member selected from the group consisting of excipients, disintegrants and glidants is added.
- 55 6. The process of claim 4 wherein microcrystalline cellulose is added with the SiO<sub>2</sub>.

7. The process of claims 1 to 6 wherein examples are milled and tabletted.
8. The process of claims 1 to 7 wherein 3-phenoxy pyridine monosulfate is added in combination with SiO<sub>2</sub>.
9. The process of claims 1 to 7 wherein pramiracetam is added in combination with SiO<sub>2</sub>.
10. The process of claims 1 to 7 wherein gemfibrozil is added in combination with SiO<sub>2</sub>.
11. The process of claims 8 to 10 wherein microcrystalline cellulose is added at a level of up to 45 % by weight of the combination.

## Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Arzneimittelzubereitung, enthaltend eine Kombination aus einem teilchenförmigen Arzneimittel und kolloidalem Siliciumdioxid, wobei das kolloidale Siliciumdioxid in einer Menge von 5 bis 20 Gew.-%, Bezogen auf das Gewicht der Kombination, vorliegt und an dem teilchenförmigen Arzneimittel unter Bildung eines Schutzüberzuges adsorbiert ist.
2. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil des Arzneimittels in der Kombination 30 bis 70 Gew.-%, Bezogen auf das Gewicht der Kombination, beträgt.
3. Arzneimittelzubereitung nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein als Trocknungsmittel wirkendes Adjuvans beigemischt enthält.
4. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Adjuvans mikrokristalline Cellulose ist.
5. Aus der Arzneimittelzubereitung nach den Ansprüchen 1 bis 4 gebildete Tablette, enthaltend wenigstens ein Mitglied der aus Trägerstoffen, Spreng- und Gleitmitteln bestehenden Gruppe.
6. Verfahren zur Herstellung einer in fester Form vorliegenden Dosierungsform aus der Arzneimittelzubereitung nach den Ansprüchen 1 bis 5, gekennzeichnet durch die folgenden Verfahrensschritte:
  - a) Bildung einer Aufschlämmung des Arzneimittels in Wasser;
  - b) Adsorption des kolloidalen Siliciumdioxids an der Oberfläche des Arzneimittels, um einen Schutzüberzug zu bilden; und
  - c) Trocknen der Arzneimittelzubereitung.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass mikrokristalline Cellulose zusammen mit dem Siliciumdioxid zugegesetzt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass Proben vermahlen und tablettiert werden.
9. 3-Phenoxy pyridinmonosulfat in Kombination mit Siliciumdioxid als Arzneimittelzubereitung nach den Ansprüchen 1 bis 5.
10. Pramiracetam in Kombination mit Siliciumdioxid als Arzneimittelzubereitung nach den Ansprüchen 1 bis 5.
11. Gemfibrozil in Kombination mit Siliciumdioxid als Arzneimittelzubereitung nach den Ansprüchen 1 bis 5.
12. Arzneimittelzubereitung nach den Ansprüchen 9 bis 11, enthaltend mikrokristalline Cellulose in einer Menge von bis zu 45 Gew.-%, Bezogen auf das Gewicht der Kombination aus Arzneimittel und Siliciumdioxid.
13. Verwendung einer Arzneimittelzubereitung nach den Ansprüchen 1 bis 4 und 9 bis 12 zur Minimierung unerwünschter Geschmackseffekte eines Arzneimittels.
14. Verwendung einer Arzneimittelzubereitung nach den Ansprüchen 1 bis 4 und 9 bis 12 zur Minimierung

der Feuchtigkeitsabsorption und der Klebrigkeit eines Arzneimittels.

**Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: ES, GR**

- 5 1. Verfahren Herstellung einer in fester Form vorliegenden Dosierungsform aus der Arzneimittelzubereitung nach den Ansprüchen 1 bis 5, gekennzeichnet durch die folgenden Verfahrensschritte:
  - a) Bildung einer Aufschlämmung des Arzneimittels in Wasser;
  - b) Adsorption des kolloidalen Siliciumdioxys an der Oberfläche des Arzneimittels, um einen Schutz-  
überzug zu bilden; und
  - 10 c) Trocknen der in den vorangehenden Verfahrensschritten erhaltenen Kombination.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil des Arzneimittels in der Kombination auf 30 bis 70 Gew.-%, Bezogen auf das Gewicht der Kombination, eingestellt wird.
- 15 3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Kombination aus Arzneimittel und Siliciumdioxid ein als Trocknungsmittel wirkendes Adjuvans beigemischt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Adjuvans mikrokristalline Cellulose verwendet wird.
- 20 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens ein Mitglied der aus Trägerstoffen, Spreng- und Gleitmitteln bestehenden Gruppe zugesetzt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die mikrokristalline Cellulose zusammen mit dem Siliciumdioxid zugesetzt wird.
- 25 7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass Proben vermahlen und tablettiert werden.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass 3-Phenoxypyridinmonosulfat in Kombination mit Siliciumdioxid eingesetzt wird.
- 30 9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass Pramiracetam in Kombination mit Siliciumdioxid eingesetzt wird.
10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass Gemfibrozil in Kombination mit Siliciumdioxid eingesetzt wird.
- 35 11. Verfahren nach den Ansprüchen 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass mikrokristalline Cellulose in einer Menge von bis zu 45 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Kombination aus Arzneimittel und Siliciumdioxid, zugesetzt wird.
- 40

**Revendications**

**Revendications pour les Etats contractants suivants: AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NE  
SE**

- 45 1. En combinaison, un médicament particulaire et du SiO<sub>2</sub> colloïdal adsorbé sur lesdites particules de médicament, en une quantité de 5 à 20% en poids de la combinaison, utilisé en tant que revêtement protecteur.
- 50 2. La combinaison selon la revendication 1, dans laquelle le médicament est présent à un taux de 30 à 70% en poids de la combinaison.
3. La combinaison selon les revendications 1 à 2, dans lesquelles un adjuvant est ajouté afin de promouvoir l'assèchement de la formulation.
- 55 4. La combinaison selon la revendication 3, dans laquelle l'adjuvant est une cellulose microcristalline.

5. Un comprimé formé de la combinaison selon les revendications 1 à 4, comprenant au moins un membre choisi dans le groupe consistant en excipients, désintégrants et agents glissants.
6. Un procédé de production d'une forme de dosage de médicament solide selon les revendications 1 à 5, comprenant:
  - a) la formation d'une pâte épaisse constituée du médicament dans l'eau;
  - b) l'adsorption de  $\text{SiO}_2$  colloïdal sur la surface du médicament afin de former une couche protectrice; et
  - c) le séchage de la combinaison.
7. Le procédé selon la revendication 6, dans lequel une cellulose microcristalline est ajoutée avec le  $\text{SiO}_2$ .
8. Le procédé selon la revendication 6, dans lequel la combinaison est de plus broyée et mise sous forme de comprimés.
9. 3-phénoxy-pyridine monosulfate en combinaison avec  $\text{SiO}_2$ , selon les revendications 1 à 5.
10. Pramiracétam en combinaison avec  $\text{SiO}_2$ , selon les revendications 1 à 5.
11. Gemfibrozil en combinaison avec  $\text{SiO}_2$ , selon les revendications 1 à 5.
12. La combinaison selon les revendications 9 à 11, dans laquelle une cellulose microcristalline est présente à des taux allant jusqu'à 45% en poids de la combinaison.
13. Utilisation d'une combinaison selon les revendications 1 à 4 et 9 à 12, afin de minimiser les effets de l'arôme déplaisant d'un médicament.
14. Utilisation d'une combinaison selon les revendications 1 à 4 et 9 à 12, afin de minimiser l'absorption d'humidité et l'adhésivité d'un médicament.

**Revendications pour les Etats contractants suivants: ES, GR**

1. Un procédé de production d'une forme de dosage de médicament solide selon les revendications comprenant:
  - a) la formation d'une pâte épaisse constituée du médicament dans l'eau;
  - b) l'adsorption de 5 à 20% en poids de  $\text{SiO}_2$  colloïdal sur la surface du médicament afin de former une couche protectrice; et
  - c) le séchage de la combinaison.
2. Un procédé selon la revendication 1, dans lequel le médicament est présent à des taux de 30 à 70% en poids de la combinaison.
3. Un procédé selon les revendications 1 à 2, dans lequel un adjuvant est ajouté afin de promouvoir l'assèchement de la formulation.
4. Un procédé selon la revendication 3, dans lequel l'adjuvant est une cellulose microcristalline.
5. Un procédé selon les revendications 1 à 4, dans lequel au moins un membre choisi dans le groupe consistant en excipients, désintégrants et agents glissants est ajouté.
6. Le procédé selon la revendication 4, dans lequel une cellulose microcristalline est ajoutée avec le  $\text{SiO}_2$ .
7. Le procédé selon les revendications 1 à 6, dans lequel la combinaison est de plus broyée et mise sous forme de comprimés.
8. Le procédé selon les revendications 1 à 7, dans lequel le 3-phénoxy-pyridine monosulfate est ajouté en combinaison avec  $\text{SiO}_2$ .
9. Le procédé selon les revendications 1 à 7, dans lequel le pramiracétam est ajoutée en combinaison avec  $\text{SiO}_2$ .

**EP 0 345 787 B1**

**10.** Le procédé selon les revendications 1 à 7, dans lequel le gemfibrozil est ajouté en combinaison avec  $\text{SiO}_2$ .

**11.** Le procédé selon les revendications 8 à 10, dans lequel une cellulose microcristalline est ajoutée à des taux allant jusqu'à 45% en poids de la combinaison.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55